

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 30 752.0

Anmeldetag: 09. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis
von Magnesiumsalzen und Fibrinolytika

IPC: A 61 K 33/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Wallner

Neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von Magnesiumsalzen und Fibrinolytika

Die Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von
5 Magnesiumsalzen 1 und Fibrinolytika 2, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ischämischer
Zustände.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Arzneimittelkombinationen enthaltend einen oder mehrere,
10 bevorzugt ein Magnesiumsalz 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum
2, gegebenenfalls in Gegenwart üblicher Hilfs- oder Trägerstoffe.

A) Erfindungsgemäß einsetzbare Magnesiumsalze 1:

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Magnesiumsalze 1
15 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumadipat, Magnesium-L-
aspartat, Magnesiumcarbonat, Magnesium-L-hydrogenaspartat,
Magnesiumhydrogencitrat, Magnesiumhydrogenglutamat, Magnesiumsulfat,
Magnesiumchlorid, Trimagnesiumdicitrat und Magnesiumacetat.

20 Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die
Magnesiumsalze 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumsulfat,
Magnesiumchlorid und Magnesiumacetat, wobei dem Magnesiumsulfat im Rahmen
der vorliegenden Erfindung besondere Bedeutung zukommt.

B) Erfindungsgemäß einsetzbare Fibrinolytika 2:

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Fibrinolytika 2 ausgewählt
aus der Gruppe der Plasminogenaktivatoren. Von besonderem Interesse sind dabei
Alteplase (humaner Gewebeplasminogenaktivator, t-PA), Tenecteplase, Reteplase,
Streptokinase, Urokinase, Anistreplase, Monteplase, Nateplase, Duteplase,
30 Lanoteplase, Silteplase, Amediplase und Desmoteplase. All diese Fibrinolytika sind
im Stand der Technik bekannt.

Alteplase (Aminosäuresequenz: GenBank Accession No. AAB59510) ist ein als
Arzneimittel zugelassenes Fibrinolytikum, dessen Herstellung durch rekombinante
35 Expression, vorzugsweise in Zelllinien des chinesischen Hamsters *Cricetulus*
griseus (CHO-Zellen), sowie seine pharmazeutische Formulierung und medizinische
Anwendung im Stand der Technik ausführlich beschrieben ist (Pennica et al., *Nature*
301, 214-221 (1983); EP 0 093 619; Andersen et al., *Biotechnol Bioeng* 70 (1), 25-31
(2000); Dowd et al., *Biotechnol Prog* 16 (5), 786-794 (2000); Fann et al., *Biotechnol*

Bioeng 69 (2), 204-212 (2000); Werner et al., Arzneimittelforschung 48 (8), 870-880 (1998); Wernicke et Will, Anal Biochem 203 (1), 146-150 (1992); Bos et al., Biochim Biophys Acta 1117 (2), 188-192 (1992); Dodd et al., FEBS Lett 209 (1), 13-17 (1986); Matsuo et al., J Chromatogr 369 (2), 391-397 (1986); Einarsson et al.,

5 Biochim Biophys Acta 830 (1), 1-10 (1985); Kruithof et al., Biochem J 226 (3), 631-636 (1985); Nguyen et al., Pharm Biotechnol. 5, 91-134 (1993); The Gusto III Investigators, N Engl J Med. 1997 Oct 16;337(16):1118-23; EP 0 239 292; WO 86/05514).

10 Tenecteplase (TNK-tPA; T103N,N117Q,KHRR(296-299)AAAA-tPA) ist ebenfalls ein als Arzneimittel zugelassenes Fibrinolytikum. Seine Herstellung und Verwendung ist in den Literaturstellen WO 93/24635; Keyt et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Apr 26;91(9):3670-4; Turcasso et Nappi, Ann Pharmacother. 2001 Oct;35(10):1233-40; MacGahan, Issues Emerg Health Technol. 2001 Jan;(13):1-6; Davydov et Cheng,

15 Clin Ther. 2001 Jul;23(7):982-97; The Assent II investigators, Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):716-22 ausführlich beschrieben.

Die Herstellung der ebenfalls als Arzneimittel zugelassenen Reteplase und ihrer pharmazeutischen Formulierungen und Verwendungen sind in den Literaturstellen

20 WO 90/03497; WO 91/08765, WO 91/08766, und Noble et McTavish, Drugs. 1996 Oct;52(4):589-605 beschrieben. Herstellung, pharmazeutische Formulierung und medizinische Verwendung von Lanoteplase sind in den Literaturstellen WO 87/04722 und WO 90/08557 beschrieben. Herstellung, pharmazeutische Formulierung und medizinische Verwendung von Desmoteplase sind in den

25 Literaturstellen WO 90/09438 und WO 97/29188 beschrieben. Herstellung, pharmazeutische Formulierung und medizinische Verwendung der als Arzneimittel zugelassenen Anistreplase ist in den Literaturstellen EP 0 028 489, Fears, Semin Thromb Hemost 15 (2), 129-139 (1989); Anderson et al., Circulation. 1991 Jan;83(1):126-40; Been et al., Int J Cardiol. 1986 Apr;11(1):53-61; Marder et al., Ann

30 Intern Med. 1986 Mar;104(3):304-10; Walker et al, Thromb Haemost. 1984 Apr 30;51(2):204-6, und Matsuo et al, Thromb Res Suppl. 1981 Nov 15;24(4):347-58 beschrieben. Urokinase ist beschrieben in EP 0 143 949, EP 0 154 272, EP 0 303 028, und EP 0 620 279.

35 In der Literatur ist eine grosse Anzahl weiterer Plasminogenaktivatoren beschrieben, die für die erfindungsgemäße Kombination als Komponente 2 zur Anwendung kommen können.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Fibrinolytika 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alteplase (t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Streptokinase, Urokinase, Anistreplase, Monteplase und Nateplase. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Fibrinolytika 2 sind ausgewählt aus der 5 Gruppe Alteplase (t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Urokinase und Anistreplase, wobei Alteplase, Tenecteplase und Reteplase, besonders bevorzugt Alteplase erfindungsgemäß herausragende Bedeutung zukommt.

C) Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2:

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der 15 erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämmien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen 20 Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 zur Behandlung von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine erfindungsgemäße Kombination von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 appliziert wird. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung 30 ein Verfahren zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämmien, besonders bevorzugt von Schlaganfall, erfindungsgemäß bevorzugt ferner von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine erfindungsgemäße Kombination von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 und einem oder mehreren, 35 bevorzugt einem Fibrinolytikum 2 appliziert wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese

mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von kardialen oder Gehirnischämmen, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall mit einem oder mehreren, 5 bevorzugt einem Fibrinolytikum 2. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die vorstehende Verwendung zur kombinierten Behandlung von ischämischen Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischen Schlaganfall mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein Magnesiumsalz 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2 gleichzeitig oder sequentiell in einer einzigen oder zwei getrennten, bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen appliziert werden. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämmen, besonders bevorzugt von Schlaganfall, erfindungsgemäß bevorzugt ferner von ischämischen Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischen Schlaganfall, welches dadurch 15 gekennzeichnet ist, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein Magnesiumsalz 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2 gleichzeitig oder sequentiell in einer einzigen oder zwei getrennten, bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen 20 appliziert werden.

25 **D.1) Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2:**

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können die aktiven Bestandteile 1 und 2 in einer einzigen, oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Bei den erfindungsgemäß besonders bedeutsamen Kombinationen von Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid oder Magnesiumacetat als Komponente 1 mit 30 Alteplase (t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Urokinase oder Anistreplase als Komponente 2 liegen die beiden Komponenten bevorzugt in zwei getrennten Darreichungsformen vor, zum Beispiel in Form eines sogenannten Kits. Getrennte Darreichungsformen der beiden Komponenten 1 und 2 sind in den nachstehenden Abschnitten detailliert beschrieben.

35

Die Applikation der erfindungsgemäßen Kombination von 1 und 2 im Rahmen der vorstehend genannten Verwendung und im Rahmen des vorstehend genannten Verfahrens kann durch gleichzeitige Gabe der Kombination aus 1 und 2 oder, bei Vorliegen von 1 und 2 in unterschiedlichen Darreichungsformen durch gleichzeitige

oder sequentielle Gabe der Komponenten 1 und 2 erfolgen. Unter sequentiell ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung jede Applikation der Komponenten 1 oder 2 zu verstehen, die nicht gleichzeitig erfolgt. Unter gleichzeitiger Applikation wird hierbei insbesondere auch diejenige Art der Applikation verstanden, bei der wenigstens eine der Komponenten 1 und 2 beispielsweise mittels einer Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht wird und die jeweils andere Komponente während dieses Applikationsintervalls ebenfalls zum Einsatz gelangt. Werden beide Komponenten 1 und 2 mittels Infusion über einen längeren Zeitraum appliziert, so bedeutet gleichzeitig im Sinne der vorliegenden Erfindung, daß sich die Infusionsintervalle zumindest kurzzeitig überschneiden.

Insbesondere bei Therapie der im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugten Indikation ischämischer Schlaganfall, besonders bevorzugt bei Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls werden die Komponenten 1 und 2 bevorzugt gleichzeitig

oder in zumindest in geringem zeitlichem Abstand appliziert, d.h. beispielsweise innerhalb von einer Stunde. Hierbei ist eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders wirksam, wenn sie innerhalb kürzester Zeit nach Auftreten des Schlaganfalls erfolgt. Besonders bevorzugt setzt die Therapie spätestens innerhalb von etwa 5 Stunden, besonders bevorzugt innerhalb von 4 Stunden, ferner bevorzugt innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls ein.

D.2) Pharmazeutische Formulierung und Applikation der Komponente 1:

Das im Rahmen der erfindungsgemäßen Kombination zum Einsatz kommende

Magnesiumsalz 1 kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung orál oder parenteral verabreicht werden, wobei der parenteralen Applikation besondere Bedeutung beizumessen ist. Die parenterale Applikation kann dabei insbesondere durch intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, intra- oder subkutante Injektion erfolgen. Typische Formulierungen sind hierbei das Magneisumsalz enthaltende wässrige Infusionslösungen oder Injektionslösungen, die gegebenenfalls übliche Stabilisatoren, Lösungsvermittler und Konservierungsstoffe als weitere Bestandteile enthalten kann.

Typischerweise werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung insgesamt zwischen 30 bis 120 mmol, bevorzugt etwa 50 bis 100 mmol, besonders bevorzugt etwa 70 bis 90 mmol Magnesium pro Gabe appliziert. Die Applikation erfolgt dabei beispielsweise in Form einer Infusion, die über einen Zeitraum von etwa 6 bis 48 Stunden, bevorzugt etwa 12 bis 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 18 bis 30 Stunden appliziert wird. Innerhalb dieses Zeitraums kann die jeweilig Dosis pro Zeitintervall variabel gestaltet werden. Beispielsweise können in einem ersten

Intervall zwischen etwa 5 und 25 mmol, bevorzugt zwischen etwa 10 und 20 mmol Magnesium über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten bis 1 Stunde, bevorzugt über einen Zeitraum von etwa 10 bis 30 Minuten appliziert werden und nachfolgend in einem zweiten Intervall zwischen beispielsweise 25 und 100 mmol, bevorzugt

5 zwischen etwa 40 und 80 mmol, besonders bevorzugt zwischen etwa 50 und 70 mmol Magnesium über einen Zeitraum von etwa 5 bis 48 Stunden, bevorzugt etwa 12 bis 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 20 bis 28 Stunden verabreicht werden. Allerdings können je nach Patient und Krankheitsbild Dosierung und Applikationsdauer von oben genannten, der Orientierung dienenden Werten

10 abweichen. In der Regel kann es wünschenswert sein, die Dosierung und Applikationsdauer an Magnesium so einzustellen, daß die dadurch erzeugten Plasmaspiegel an Magnesium um etwa den Faktor 1,5 bis 2,5, bevorzugt um etwa den Faktor 2 über den natürlichen Plasmaspiegelwerten des Magnesiums liegen.

15 Beispielsweise kann die Komponente 1 auch mittels einer oder mehrmaliger Injektion verabreicht werden.

D.2.1) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele der Komponente 1:

a) Injektionslösung:

20 Magnesiumsulfat 1000mg
 Wasser für Injektionszwecke 10 ml

b) Injektionslösung:

25 Magnesiumsulfat 2000mg
 Wasser für Injektionszwecke 10 ml

c) Infusionslösungskonzentrat (zur Herstellung einer Infusionslösung):

30 Magnesiumsulfat 5000mg
 Wasser für Injektionszwecke 10 ml

In vorstehend genannten Formulierungsbeispielen bezieht sich die für Magnesiumsulfat angegebene Menge auf die wasserfreie Form des Magnesiumsulfats.

D.3) Pharmazeutische Formulierung und Applikation der Komponente 2:

Das im Rahmen der erfindungsgemäßen Kombination zum Einsatz kommende Fibrinolytikum 2 ist in der Regel ein Polypeptid, das parenteral verabreicht werden muss. Die Applikation kann dabei insbesondere durch intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, intra- oder subkutante Injektion erfolgen, aber auch die

Verabreichung durch Inhalation eines Pulvers oder Aerosols ist möglich. Typische Formulierungen sind gefriergetrocknete Präparationen (Lyophillisate) des Polypeptids, die unmittelbar vor der Verabreichung mit einer Injektions- oder Infusionslösung rekonstituiert werden. Die Rekonstituitionslösung kann Wasser oder

5 eine gepufferte wässrige Lösung sein. Die Formulierung kann aber auch aus einer wässrigen Lösung bestehen, die vorzugsweise mit einem physiologisch verträglichen Puffer gepuffert ist und zusätzlich übliche Stabilisatoren, Lösungsvermittler, und Konservierungsstoffe enthalten kann. Beispiele für übliche Hilfsstoffe für solche festen oder flüssigen Formulierungen sind Alkalihydrogenphosphat/Alkalidihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Serumalbumin, Polyoxyethylensorbitan-Monolaurat (Tween[®] 20), Polyoxyethylensorbitan-Monooleat (Tween[®] 80), Ethylendiamin-Tetraacetat (EDTA), Saccharose, Mannitol, Dextran, Aminosäure, und Benzylalkohol (letzteres nur für flüssige Formulierungen). Die Applikation erfolgt in der Regel parenteral, vorzugsweise durch intravenöse Injektion oder Infusion.

10

15 Applikationsmodus und Dosierung hängen dabei vom gewählten Fibrinolytikum ab, insbesondere von dessen spezifischer biologischer Aktivität und Halbwertszeit im Blutplasma. So wird Alteplase, das eine relativ kurze Halbwertszeit hat, typischerweise in einer Gesamtdosierung von 100 mg wie folgt appliziert: 10-15 mg als intravenöser Bolus; gefolgt von einer intravenösen Infusion von 50 mg über einen

20 Zeitraum von 30 bis 60 Minuten, gefolgt von einer weiteren Infusion von 60-180 Minuten bis zur Maximaldosis. Tenecteplase hat eine längere Halbwertszeit und kann daher als Einfachbolus körpergewichtsbezogen bis zu einer Maximaldosis von 50 mg verabreicht werden. Die Verabreichung von Reteplase, das eine mittlere Halbwertszeit und eine geringere spezifische Aktivität hat, erfolgt als intravenöser

25 Doppelbolus im Abstand von 30 Minuten in einer Dosierung von jeweils 10 Einheiten (560 mg) pro Bolus. Dem Fachmann ist bekannt, wie er für ein neues Arzneimittel geeignete Dosierungen auffinden kann. Für die namentlich genannten Palsminogenaktivatoren kann der Fachmann Formulierungs- und Dosierungsinformationen den oben genannten Literaturstellen entnehmen.

30

D.3.1) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele der Komponente 2:

Formulierungen der Komponente 2 sind im Stand der Technik bekannt und auf dem Markt erhältlich. Nachstehend werden einige, kommerziell erhältliche Formulierungen, die erfindungsgemäß zum Einsatz gelangen können, exemplarisch

35 und zur Verdeutlichung aufgeführt.

Alteplase: (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung)

5 Zusammensetzung: Alteplase 10 mg/ 20 mg/ 50 mg/ 100 mg.
 weitere Bestandteile: Arginin, Phosphorsäure, Polysorbat 80.
 Wasser für Injektions-zwecke.

Tenecteplase: (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung)

10 Zusammensetzung: Tenecteplase 8 000 U/ 10 000 U (40 mg/50 mg).
 weitere Bestandteile: Arginin, Phosphorsäure, Polysorbat 20.
 Wasser für Injektionszwecke 8 ml/ 10 ml.

Reteplase: (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung)

15 Zusammensetzung: Reteplase 0,56 g (entspr. 10 E.).
 weitere Bestandteile: Tranexamsäure, Kaliummonohydrogenphosphat, Phosphorsäure, Saccharose, Polysorbat 80.
 Wasser für Injektionszwecke 10 ml.

Streptokinase: (Trockensubstanz für Infusionslösung)

20 Zusammensetzung: hochgereinigte Streptokinase 250000 I.E./ 750000 I.E./ 1500000 I.E. als Trockensubstanz.
 weitere Bestandteile: Human-Albumin, Natrium-L-hydrogenglutamat 1H₂O, Polygelin.

25 Streptokinase: (oral Tabletten)

Zusammensetzung: Streptokinase 10 000 I.E., Streptodornase 2500-10 000 I.E.
 weitere Bestandteile: Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat, Maisstärke, Arabisches Gummi.

30

Urokinase: (Trockensubstanz)

Zusammensetzung: Urokinase 500 000 I.E.
 weitere Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Human-Albumin.

35

Urokinase: (Trockensubstanz)

Zusammensetzung: Urokinase (human) 500.000 I.E.
 weitere Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dextran 40.

Anistreplase: (Trockensubstanz und Lösungsmittel zur i.v. Injektion)

Zusammensetzung.: 209-230 mg Trockensubstanz mit Anistreplase 29,55-
30,03 mg.

5 weitere Bestandteile: 4-Amidinophenyl (p-anisat)-HCl 0,15-0,17 mg,
Dimethylsulfoxid 1-2 mg, Aminocapronsäure 1,2-1,6 mg,
D-Mannitol, Humanalbumin, Lysin-1HCl, Natriumhydroxid,
Glycerol, Aqua ad injectabilia.

Patentansprüche

- 1) Arzneimittelkombinationen enthaltend ein oder mehrere, bevorzugt ein Magnesiumsalz 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Fibrinolytikum 2, gegebenenfalls in Gegenwart üblicher Hilfs- oder Trägerstoffe.
- 5
- 2) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumadipat, Magnesium-L-aspartat, Magnesiumcarbonat, Magnesium-L-hydrogenaspartat, 10 Magnesiumhydrogencitrat, Magnesiumhydroenglutamat, Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Trimagnesiumdicitrat und Magnesiumacetat
- 15
- 3) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid und Magnesiumacetat.
- 20
- 4) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe der Plasminogenaktivatoren.
- 25
- 5) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alteplase (humaner Gewebeplasminogenaktivator, t-PA), Tenecteplase, Reteplase, Streptokinase, Urokinase, Anistreplase, Monteplase, NATEplase, Duteplase, Lanoteplase, Silteplase, Amediplase und Desmoteplase.
- 30
- 6) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aktiven Bestandteile 1 und 2 in einer einzigen, oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 7) Verwendung einer Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese.
- 35
- 8) Verwendung nach Anspruch 7, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämmien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall.

9) Verwendung von einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Fibrinolytikum 2.

5

10) Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen nach Anspruch 2 und ferner dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen nach Anspruch 4.

10

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von Magnesiumsalzen **1** und Fibrinolytika **2**, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren 5 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ischämischer Zustände.